Sommaire

PRÉFACE 7

AVANT-PROPOS 9

LEXIQUE 13

INTRODUCTION 21

PARTIE 1 : HISTORIQUE 31
- Historique du paradigme et de la méthode 33
- Émergence de la réglementation 47

PARTIE 2 : PRINCIPES DES ESSAIS CLINIQUES 55
- Objectifs des essais cliniques 57
- Études cliniques 59
- Plan de développement d'un essai clinique 65
- Acteurs des essais cliniques 71
- Modalités d'administration du produit 75
- Les différents types d'essais cliniques 83

PARTIE 3 : ÉTHIQUE 95
- Fondements biologiques et culturels de l'éthique 97
- Élaboration de l'éthique occidentale 101
- Principes fondamentaux des règles éthiques occidentales 109
- Pluralité de l'éthique 115

PARTIE 4 : BASES STATISTIQUES DE L'ESSAI CLINIQUE 133
- Place des statistiques dans l'évaluation clinique 135
- La notion de variables – leurs distributions 139

Comparaison et tests statistiques 145
Utilisation des tests 155
Causes d'erreurs et corrections 181

PARTIE 5 :
PARTICULARITÉS DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE 187
Réalisation d'un essai clinique 189
Justifications et objectifs 193
Plan et organisation générale de l'étude 197
Sélection et suivi des sujets 209
Analyse et exploitation 241

CONCLUSION 249

BIBLIOGRAPHIE 253

ANNEXES 265

TABLE DES ENCADRÉS 309

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX 313

TABLE DES MATIÈRES 315

Préface

Lorsque Jean-Philippe Chippaux me demanda de préfacer son livre intitulé *Pratique des essais cliniques en Afrique*, je n'en fus pas autrement surprise. L'auteur, médecin parasitologue, herpétologiste confirmé et expert en épidémiologie clinique et expérimentale, est en effet ce qu'il est permis d'appeler « un grand Français d'Afrique ». Tant est bonne et fine sa connaissance de l'Afrique médicale et de ses grandes endémies.

Il y pratique il est vrai depuis bientôt un tiers de siècle la recherche biomédicale. De la Côte d'Ivoire au Sénégal en passant successivement par le Bénin, le Cameroun et le Niger, avec à peine quelques brèves escales en France, sa patrie d'origine.

Pratique des essais cliniques en Afrique est donc le fruit de la longue et riche expérience d'un homme de terrain qui, au quotidien et avec application, depuis des années et dans son domaine de compétence, a contribué à écrire quelques belles pages des prestigieuses institutions que furent ou sont encore l'Orstom, l'OCCGE, le Cermes et l'IRD.

Ce livre, d'actualité, vient éclairer la kyrielle de questions que se posent les sponsors, promoteurs, moniteurs et autres investigateurs des essais cliniques pratiqués dans le contexte particulier africain.

L'analyse méticuleuse des problèmes en amont, particulièrement ceux liés aux communautés africaines où se déroulent ces essais cliniques et thérapeutiques, témoigne d'une excellente compréhension du terrain africain par l'auteur, qui reste en permanence préoccupé par la nécessité d'une grande rigueur méthodologique qui seule garantit à l'essai son caractère scientifique.

Soixante-huit encadrés émaillent l'ouvrage. Ils en synthétisent visuellement les idées maîtresses et facilitent la compréhension du texte.

Il n'y aura pas de développement socio-sanitaire sans recherche biomédicale en Afrique. Ici plus qu'ailleurs, comme le souligne le professeur Legrain, président de la Commission française d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, « la qualité d'un essai thérapeutique est un excellent test du niveau médical de la communauté où il se déroule ».

En tant qu'enseignante, clinicienne et chercheur, je félicite Jean-Philippe Chippaux pour cet ouvrage, agréable à lire, que je recommande particulièrement aux médecins et pharmaciens, aux chercheurs, aux vétérinaires et aux étudiants.

Avec le ferme espoir que le XXI[e] siècle verra s'épanouir en Afrique une recherche biomédicale plus mature et une pratique des essais cliniques plus respectueuse de l'éthique et des valeurs des sociétés autochtones.

Docteur Marina d'ALMEIDA-MASSOUGBODJI
Professeur agrégée de cardiologie
Ancien ministre de la Santé du Bénin
Conseillère régionale à la santé du CRDI/Canada
Médaille d'or de la Société de pathologie exotique

Avant-propos

La multiplication des essais cliniques en Afrique, sous l'action concertée de la coopération internationale et des fabricants de médicaments, défraie la chronique. Plusieurs affaires, fortement médiatisées[1], parfois avec une certaine absence de discernement il est vrai, soulignent les aspects particuliers de cette pratique dans les pays en développement.

Si la réalisation des essais cliniques soulève dans ces derniers une forte suspicion de la part du public, des autorités et des milieux médicaux (MBUYI-MUAMBA, 1993), c'est probablement parce que les causes de ce qui est perçu comme une délocalisation ne sont pas identifiées ou qu'elles sont mal définies. Déjà dans les pays industrialisés, la codification des expérimentations humaines fait l'objet d'un débat large et approfondi ; on peut s'attendre à ce que l'application stricte des normes occidentales, techniques aussi bien qu'éthiques, entraîne des réticences en raison de spécificités culturelles ou économiques. Toutefois, celles-ci seront encore plus marquées si les essais cliniques s'accompagnent de désinvolture ou s'affranchissent systématiquement des règles admises dans les pays industrialisés. Une adaptation de ces règles est donc nécessaire.

L'essai clinique est une expérimentation pratiquée sur l'homme dont le paradigme est ancien mais la définition très récente, ce qui explique que la formalisation en ait été à la fois progressive et tardive. Il n'est ni l'acte thérapeutique qui engage le médecin vis-à-vis d'un patient au cours de ce « colloque singulier » qu'est la consultation médicale, ni l'expérience de laboratoire effectuée dans le cadre d'une recherche fondamentale ou explicative. Il respecte l'éthique du premier et la rigueur méthodologique et technique de la seconde. Toutefois, ses fondements scientifiques, culturels et historiques, pour pertinents et « universels » qu'ils nous apparaissent aujourd'hui, ne sont pas transposables tels quels en Afrique.

[1] Cf. l'affaire du Trovan®, révélée par le *Washington Post*, 17 décembre 2000 p. 15 (article repris dans *Courrier International* n° 533, 18-24 janvier 2001, p. 49 et relayé par de nombreux titres de la presse africaine) ; voir aussi le documentaire de G. Capelle : *Mondialisation et santé. Patients au Nord, cobayes au Sud*. Cet antibiotique a fait l'objet d'un essai clinique lors d'une épidémie de méningite dans le nord du Nigeria sans que, semble-t-il, l'accord des autorités et du comité d'éthique ait été donné.

La conduite des essais cliniques en Afrique pose d'abord un problème politique en regard de l'absence d'indépendance politique sanitaire des jeunes États africains. S'y ajoute un contentieux économique avec l'industrie pharmaceutique, presque exclusivement située au Nord, dont le point de vue sur l'acceptabilité et le coût d'utilisation des produits est radicalement différent. Les aspects techniques et logistiques sont particuliers dans le contexte de pauvreté de l'Afrique, avec des conséquences fortes sur la réalisation et la valorisation des essais cliniques.

Enfin, et il ne s'agit pas du moindre aspect, les populations africaines s'interrogent non seulement sur la validité des pratiques et recommandations éthiques occidentales, mais également sur l'approche épistémologique de l'expérimentation. Elles exigent que la recherche clinique soit plutôt pragmatique, c'est-à-dire adaptée à l'expérience et au contexte, et intégrée à l'offre de soins, ce qui n'est pas sans poser des problèmes sociaux ou politiques[2].

Les essais cliniques répondent donc à une triple démarche, que cet ouvrage s'attache à décrire dans le contexte particulier de l'Afrique :

– scientifique et technique, qui requiert une méthodologie rigoureuse pour répondre à une question précise ;

– éthique, puisqu'il s'agit d'une expérimentation pratiquée chez l'homme, ce qui nécessite un corpus réglementaire et législatif qui se cherche encore ;

– épistémologique, qui s'inscrit dans la mise en œuvre d'une recherche finalisée.

En Afrique, cette triple démarche n'est pas différente dans son principe de ce qu'elle est ailleurs, mais elle doit encore trouver son identité.

Le but de cet ouvrage n'est pas de se substituer aux manuels ou traités spécialisés décrivant la méthodologie des essais cliniques et dont certains – excellents – sont cités en bibliographie. En revanche, il entre dans ses objectifs de proposer aux décideurs politiques et administratifs des pays en développement quelques bases théoriques sur la conduite des essais cliniques, afin de les aider à en éviter les dérives ou les mauvaises utilisations et de les inciter à mettre en place des structures et une réglementation adaptées et efficientes. En outre, il vise à présenter au personnel chargé des essais cliniques en Afrique quelques-unes des méthodes qui lui permettront de les

[2] Les questions qui reviennent le plus fréquemment concernent le système de santé (traditionnel *versus* moderne ou occidental), les acteurs (médecins, infirmiers, sages-femmes, auxiliaires de santé), et la perception du public (cf. le refus de la vaccination contre la poliomyélite au Nigeria : *Le Monde*, 27 février 2004).

conduire dans des conditions correctes et de parvenir à des résultats pertinents. Les promoteurs ont une connaissance partielle – et parfois partiale – des conditions prévalant dans les pays du Sud et des difficultés susceptibles de gêner le déroulement de l'essai clinique ou même d'en invalider le résultat. Quant aux investigateurs formés dans les pays industrialisés et censés bien connaître ces conditions, il peut leur être utile d'avoir un rappel des principes généraux, des techniques de base et des pièges fréquents que l'on observe au cours des essais cliniques en Afrique.

Introduction

Le marché du médicament est très différent de celui des autres biens de consommation. Le but affiché est d'empêcher la constitution de marchés libres qui seraient inéquitables (PIGNARRE, 1997). Ce principe, primordial en Afrique en raison de la pauvreté et de la vulnérabilité de la population, est mis en péril par la mondialisation.

Classiquement, la marchandise est le résultat de la socialisation de l'objet, ou de la matière première, après un stade de transformation qui constitue la plus-value. De la même manière, le médicament est l'aboutissement de la socialisation de la molécule ou du principe actif. Toutefois, la différence essentielle est que la valeur du médicament est une valeur d'usage et non une valeur d'échange (PIGNARRE, 1997). Il existe une distinction importante entre le médicament, qui répond à un besoin plus ou moins directement exprimé, et le vaccin, qui, comme toute forme de prévention, ne résulte pas *a priori* d'une demande et pour lequel il est nécessaire de créer ou de révéler le besoin, même s'il est objectivement réel dans de nombreux cas.

La distinction entre les médicaments traditionnels et modernes tient, pour ces derniers, au développement, qui est un long processus de normalisation, comprenant notamment l'essai clinique, au sein d'une démarche visant à faire accéder le médicament moderne à l'universalité ; en outre, sa fabrication par un tiers complique singulièrement la relation entre le patient et le thérapeute (PIGNARRE, 1997). Ainsi, le médicament traditionnel s'apparente à l'artisanat, tandis que le médicament moderne a conquis le statut de produit industriel.

En conséquence, et dans l'espoir fort logique de protéger à la fois le produit et l'usager, le prix du médicament moderne ne répond pas aux lois du marché mais à une décision administrative[3]. De même, les modalités de distribution sont originales et différentes de celles des autres biens de consommation. Sous prétexte de financer la recherche indispensable à la mise au point de médicaments, les laboratoires pharma-

[3] Celle-ci est subordonnée à des critères économiques, politiques, sociaux, ce qui n'exclut pas des pressions de toutes sortes.

ceutiques utilisent, parfois avant l'enregistrement, des stratagèmes et/ou des procédures leur permettant d'augmenter artificiellement le prix d'un médicament : publicité précédant la commercialisation (cf. la promotion du Viagra® ou du Botox®), vente indirecte (par Internet par exemple), distribution avant la fixation des taux de remboursement, développement de nouvelles présentations, protection des brevets et enregistrements (PIGNARRE, 2003). Ces diverses manipulations permettent à certains laboratoires pharmaceutiques de vendre un médicament 25 à 150 fois plus cher que le prix de revient industriel de la molécule de base servant à le préparer, lequel est l'un des secrets les mieux gardés, comme l'a si bien démontré VELASQUEZ (1983), sans encore être démenti vingt ans après.

Il est très difficile de décomposer le prix d'un médicament.

- Les coûts directs sont constitués par ceux de la matière première (extraction du principe actif ou synthèse de la molécule), de la main-d'œuvre et de la présentation (dosage, stabilisation, galénique et packaging).

- Les coûts indirects sont composés de la recherche et développement (R&D : identification du principe actif, toxicité, pharmacologie et essais cliniques), du contrôle de qualité, des dépenses de fonctionnement (investissement immobilier, équipement, amortissements, consommables, énergie et fluides), des frais commerciaux (promotion et publicité), des activités de service (charges sociales, administration, assurances et frais juridiques), des impôts, des taxes et des bénéfices.

Les marges bénéficiaires – relativement minimes à en croire les grands laboratoires pharmaceutiques – seraient comprises entre 5 % du chiffre d'affaires après impôts en France, en Allemagne et au Japon et 10 % en Grande-Bretagne et aux États-Unis, voire 20 % pour les premiers laboratoires mondiaux (JUÈS, 1998). Face aux exigences de leurs actionnaires, les fonds de pension notamment, les laboratoires pharmaceutiques jouent le plus souvent sur la R&D, successivement fusible (investissement pour préparer l'avenir de la Compagnie) et tampon (capitalisation permettant d'absorber les profits et d'assurer l'épargne), dont ils se servent pour moduler leur budget en fonction de la conjoncture et des besoins. La part de la R&D dans le budget de l'industrie pharmaceutique est difficile à préciser, tant son utilisation manque de transparence et facilite le provisionnement ou le rééquilibrage de pans entiers du budget général de certaines compagnies. Quelques exemples classiques suffisent pour s'en convaincre : congrès destinés à présenter un nouveau médicament de confort, lancement d'une nouvelle présentation d'une molécule dont la rentabilité baisse, essais cliniques destinés à élargir les indications d'une spécialité… Il a été clairement

démontré que les laboratoires pharmaceutiques englobaient les dépenses de promotion de leurs spécialités dans le budget de recherche et développement (PIGNARRE, 2003). En outre, comme le rappelle BENKIMOUN (2002), les découvertes essentielles de ces dernières années en matière de médicaments sont le fait de laboratoires de recherche publics, subventionnés par des laboratoires pharmaceutiques privés sous divers motifs (partenariat, maladies orphelines, situation d'urgence, applications de recherches plus fondamentales…). Ces subventions prises sur le budget de recherche et développement couvrent essentiellement les frais de fonctionnement (petit matériel, consommables et réactifs, parfois des indemnités ou honoraires) et non l'ensemble des charges réelles, c'est-à-dire les salaires, l'investissement lourd, l'équipement et l'amortissement, qui sont financés par le contribuable.

Le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique mondiale (secteur du médicament et du vaccin, à l'exception de la chimie ou du matériel médicochirurgical) était de 380 milliards d'euros à la fin des années 1990, ce qui est très supérieur au produit national brut de l'ensemble des pays d'Afrique subsaharienne, Afrique du Sud comprise, qui est inférieur à 300 milliards d'euros. Cela peut aussi expliquer les relations complexes entre l'industrie pharmaceutique, qui cherche surtout à augmenter ses profits en trouvant de nouveaux débouchés, et l'Afrique, qui compte 800 millions de consommateurs, certes, mais dont la solvabilité est faible et les dépenses de santé inférieures à 2 milliards d'euros, soit largement moins de 1 % du chiffre d'affaires du seul médicament. Il est vrai que les *block-busters* ne concernent pas les maladies essentielles des pays en développement et qu'aucune des molécules brevetées au cours de la décennie écoulée n'intéresse la pathologie tropicale. Selon TROUILLET *et al.* (1999), sur 1 450 nouveaux médicaments commercialisés entre 1972 et 1997, 13 seulement concernent les maladies tropicales et sont classés parmi les médicaments essentiels suivant les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Trois d'entre eux sont effectivement issus de la recherche et développement. Les autres proviennent de la médecine vétérinaire, de la recherche militaire, d'une nouvelle présentation de médicaments déjà connus ou de la pharmacopée traditionnelle. On le voit, le conflit entre santé publique, défendue par les pouvoirs publics, et rentabilité, recherchée par l'industrie, est flagrant. Il l'est plus en Afrique que partout ailleurs.

Dans ce contexte, plusieurs stratégies se sont développées pour assurer une rentabilité minimale ; elles consistent, en Afrique :

– à privilégier les spécialités aux dépens des produits génériques, dont le prix plus faible réduit d'autant le profit du fabricant et des intermédiaires ;

– à favoriser la distribution des médicaments par des officines privées, plus enclines à soutenir les spécialités dont la marge bénéficiaire est plus élevée et l'image plus valorisante ;

– à encourager la médecine libérale plutôt que le secteur public ou parapublic, qui utilise plus largement les génériques ;

– à ralentir l'adoption d'une politique ferme du médicament (délivrance sur prescription des médicaments, réglementation de l'enregistrement, distribution décentralisée) ;

– à développer et à distribuer les médicaments sur la base de leur rentabilité et non de leur intérêt ou pertinence en santé publique.

Évidemment, le rôle de l'industrie pharmaceutique n'est pas de promouvoir la santé publique. Il entre dans sa stratégie d'expansion de rechercher de nouvelles substances, en Afrique tout particulièrement, pour enrichir sa « librairie » de molécules. Qu'un nouveau principe actif soit découvert, il ne reste plus qu'à breveter, sinon la substance, du moins le procédé d'extraction ou de fabrication, afin de s'en assurer l'exclusivité pendant une période suffisante pour rentabiliser l'investissement et souvent davantage…

Il n'est que temps que les États africains organisent la défense de leur patrimoine et préparent leur indépendance sanitaire, notamment en développant une industrie capable de leur fournir les médicaments dont ils ont réellement besoin.

L'utilisation d'un médicament est la résultante d'étapes complexes, justifiées par le contexte particulier lié à ce bien de consommation destiné à soigner mais dont l'administration comporte aussi des risques importants pas toujours précisément déterminés. L'identification du principe actif fait appel à diverses procédures plus ou moins rationnelles qui exigent des contrôles rigoureux avant la mise à disposition du public, de plus en plus regardant – à juste titre – sur l'efficacité et la sécurité des produits qu'on lui prescrit pour préserver sa santé ou, plus souvent, la lui rendre (fig. 1 ; encadré 1).

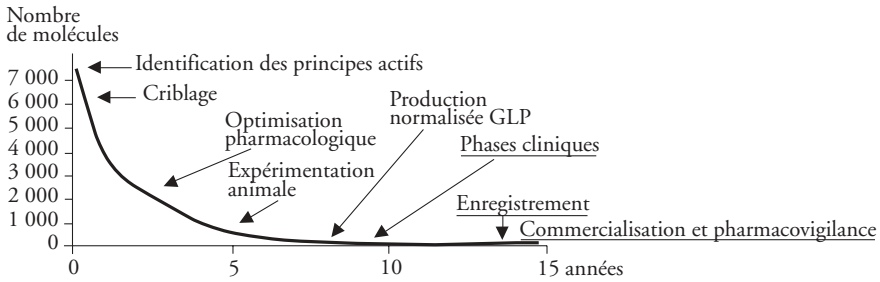

Figure 1
Développement d'un médicament (d'après LE PEN, 2002)

L'essai clinique est l'une des étapes obligatoires de contrôle de qualité avant la distribution et l'utilisation d'un médicament ou d'un vaccin. Cette procédure délicate et pluridisciplinaire vise à valider un médicament sur le double plan de l'efficacité et de la sécurité (encadré 1). Les objectifs de l'essai clinique sont :

– de confirmer chez l'homme l'innocuité d'une molécule après les études de toxicité conduites chez l'animal ;

– d'affirmer la supériorité d'un traitement sur un autre, ce qui revient à mesurer son efficacité par rapport à un traitement existant ou à l'absence de traitement simulée par l'emploi d'un placebo ;

– d'évaluer la tolérance, c'est-à-dire de préciser et de décrire les événements indésirables dus au produit mais qui ne sont pas utiles pour le traitement ;

– de définir les modalités d'utilisation du médicament (mode d'emploi, posologie, etc.).

L'essai clinique fait suite à l'expérimentation animale. Il s'agit d'une expérimentation humaine qui nécessite prudence et rigueur, ce dont dépendra l'avenir du médicament, mais surtout la sécurité et la santé de tous ceux qui l'utiliseront.

La plupart des essais cliniques sont effectués dans les pays industrialisés pour répondre à leur propre marché. Les standards et les techniques des essais cliniques se sont forgés progressivement en fonction des contraintes qui y sont rencontrées. La méthodologie en usage dans les pays industrialisés y est considérée comme un modèle parce qu'elle est très élaborée et fondée sur une grande expérience, et non parce qu'elle est directement applicable en Afrique. L'emploi des essais cliniques en Afrique doit être modulable en fonction du contexte : ils représentent des exemples à méditer plutôt qu'à suivre à la lettre. Le développement des essais cliniques correspond donc à une démarche épistémologique qui favorise l'émergence de normes au sein des actes dont l'inventaire et la description exhaustive et fidèle doivent, ensuite, produire des textes qui seront appliqués, c'est-à-dire adaptés, aux pratiques concrètes (FAGOT-LARGEAULT, 2000).

Les réglementations deviennent de plus en plus exigeantes, ce qui augmente considérablement le coût des essais cliniques, avec les répercussions que l'on imagine sur le prix final du médicament. C'est ainsi que, de plus en plus, des organismes privés proposent de conduire les essais cliniques en lieu et place des équipes universitaires ou des institutions publiques qui s'en chargeaient autrefois. En 2000, plus de la moitié du budget dévolu aux essais cliniques était consommée par ce type de prestataires de services. Ces sociétés identifient des sites, recrutent les patients et mènent l'étude pour le compte du promoteur. Pour l'instant, elles travaillent surtout dans les pays industrialisés, mais elles commencent à se mettre en place depuis quelques années

Encadré 1
Développement d'un médicament moderne

1. Identification et sélection d'un principe actif ou d'une molécule	Ethno-pharmacologie. Description structure et propriétés physico-chimiques.
2. Criblage	Screening de molécules, chimie combinatoire.
3. Optimisation pharmacologique	Modification de la molécule pour en améliorer l'efficacité et l'innocuité.
4. Études toxicologique et pharmacologique de la substance chez l'animal	Toxicités aiguë et chronique. Cancérogénèse et tératogénèse. Propriétés pharmocologiques (distribution, élimination, demi-vie). Mode d'action.
5. Production en quantité et qualité suffisantes (BLP : Bonnes Pratiques de Laboratoire ; cf. annexe 3)	Mise à disposition de la quantité nécessaire en un seul lot pour la totalité des essais cliniques. Contrôle de qualité et vérification de la stabilité et des propriétés toxico-pharmacologiques qui doivent être identiques aux expérimentations.
6. Essais cliniques en 3 phases	I = Innocuité chez l'homme en bonne santé ➤ dose maximale tolérée. II = Tolérance chez l'homme malade ➤ posologie utile. III = Efficacité chez l'homme malade ➤ mode d'emploi (utilisation chez la femme enceinte, l'enfant, contre-indications…).
7. Enregistrement et mise sur le marché	Le dossier comprend l'intégralité des résultats des étapes 1 à 6 + l'expertise synthétique. Toute incertitude peut provoquer le rejet de la demande et la nécessité de reprendre intégralement l'étude.
8. Phase IV = pharmacovigilance	Études des effets à long terme (tolérance, événements indésirables rares et précautions d'emploi).

dans les pays émergents ou en développement (Chine, Corée, Malaisie et Thaïlande, notamment). La réduction considérable du prix de revient des essais cliniques dans les pays en développement constitue souvent la principale raison de la délocalisation, tempérée il est vrai par de sérieuses difficultés logistiques. Toutefois, le risque est grand de voir apparaître des procédures simplifiées, moins rigoureuses, voire expéditives, parce que la surveillance y est moindre. L'intérêt d'une délocalisation des essais cliniques dans un pays du Sud peut aussi être technique et opérationnel (COT, 2003). Les sujets y présentent généralement une motivation plus grande que ceux des pays industrialisés, dans la mesure où ils bénéficient d'une prise en charge gratuite, ce qui facilite leur recrutement. En outre, ils sont peu soumis au risque de surcharge médicamenteuse, ce qui limite les contraintes méthodologiques et simplifie l'analyse des résultats. Cependant, l'absence de législation fragilise toute tentative de normalisation des essais cliniques. La pauvreté publique et individuelle favorise les conflits d'intérêt, la corruption et la dépendance. Ainsi, selon le Department of Health and Human Services, les fonds publics ou privés américains auraient financé 4 458 essais cliniques hors des USA en 1999 contre 271 en 1990. Cet organisme ne précise pas, toutefois, le pourcentage de ces essais cliniques dont les résultats concernent directement les populations du Sud.

Par ailleurs, les financements privés ont un objectif finalisé, ce qui limite les perspectives de recherche et peut conduire à exercer des pressions sur les investigateurs pour une présentation favorable des résultats, ou du moins une occultation de ceux qui seraient défavorables (PARIZEAU, 2000). Les critères de validation d'un médicament ne peuvent être identiques pour le promoteur, qui envisage la rentabilité financière d'un produit par rapport à son marché potentiel, et un État soucieux de la santé de sa population, qui considère l'utilité du médicament dans un contexte de santé publique et fait intervenir l'équilibre entre l'efficacité, les risques et le coût. En outre, on observe un manque d'intérêt des chercheurs des pays riches pour les maladies spécifiques des pays pauvres : elles génèrent des bénéfices limités et sont peu valorisantes en termes de notoriété ou de carrière (FAGOT-LARGEAULT, 2002).

L'essai clinique, comme les étapes d'identification du médicament et les processus de préparation et de contrôle de la molécule thérapeutique, appartient au domaine de la R&D dont il constitue un maillon décisif. Parce qu'il s'agit d'une étape incontournable, notamment pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, l'essai clinique est une phase clé de la politique du médicament. C'est pourquoi les États africains doivent se l'approprier pour contourner les exigences de l'industrie pharmaceutique

et avoir la maîtrise de leur stratégie de santé publique. En outre, l'application directe des standards en vigueur dans les pays industrialisés n'est pas toujours satisfaisante. La première condition à exiger lors d'un essai clinique mené en Afrique est que les médicaments testés soient destinés au marché africain et correspondent à ses propres besoins ; il s'agit le plus souvent de médicaments peu rentables, car indiqués pour des maladies spécifiques ou s'adressant à un marché non solvable. Ces médicaments ne sont généralement pas développés dans les pays industrialisés sauf contraintes politiques, sociales ou stratégiques, comme ce fut le cas des antipaludiques lors de la Seconde Guerre mondiale et, aujourd'hui, des médicaments contre le sida ou certaines maladies orphelines. Par ailleurs, les procédures doivent respecter les particularités du contexte africain tant au plan matériel qu'éthique et tenir compte des contraintes d'utilisation des médicaments qui lui sont propres.

Il apparaît clairement que les essais cliniques doivent accompagner l'indépendance sanitaire des pays africains en leur permettant de choisir les médicaments dont ils ont besoin et les modes d'utilisation appropriés (CAMPAGNE *et al.*, 2003). Ils favoriseraient également le développement des ressources autochtones grâce à l'inventaire et la culture des plantes médicinales, l'émergence d'une industrie pharmaceutique locale, la mise en place d'une réglementation du médicament et l'adaptation de la pharmacopée à leurs besoins spécifiques.

Le contexte sanitaire africain est caractérisé par l'absence de transition épidémiologique, ce qui se traduit par une prédominance des maladies infectieuses, qui représentent encore, selon l'OMS, 50 % des causes de décès observés en Afrique contre à peine plus de 1 % en Europe occidentale.

L'offre de soins est faible ; l'accessibilité du médicament par les populations cibles, surtout en zone rurale, demeure un problème majeur qui doit être pris en compte dès les premiers stades de développement d'une molécule.

Le système de santé est fondé sur des principes de politique sanitaire communautaire privilégiant, théoriquement, la prévention ou la prophylaxie qui conduisent à utiliser le vaccin ou le médicament selon des modalités particulières, comme, la distribution communautaire[4] avec une surveillance minimale.

[4] Il s'agit, soit d'une distribution à large échelle, encore appelée « foraine », soit d'une prescription effectuée par un agent de santé dont la formation médicale n'excède généralement pas quelques jours.

Les ressources sont limitées et il n'existe aucun système de remboursement fonctionnel public (sécurité sociale) ou privé (assurance), ce qui modifie profondément la perspective de développement et de retour sur investissement d'un médicament.

L'inexistence de la pharmacovigilance nécessite d'anticiper les événements rares, par définition difficilement prévisibles et contrôlables.

L'environnement culturel est pluriel, conduisant à une perception de la maladie et à un statut du traitement, donc du médicament, parfois équivoques. Les enjeux économiques et politiques ne concernent pas les mêmes maladies qu'en Occident, et le contexte émotionnel qui entoure certaines d'entre elles dans les pays industrialisés (sida, cancers, poliomyélite, maladies génétiques ou métaboliques rares) est transposé en Afrique sur d'autres affections. Les entités nosologiques sont bouleversées et la perception des maladies ne repose pas sur les mêmes critères. En Afrique, l'origine des maladies est le plus souvent surnaturelle, alors que leur cause peut être naturelle (PAYS, 1995), ce qui influe considérablement sur le recours thérapeutique. Ainsi, un état morbide reconnu comme infectieux peut être rattaché par le patient à un maléfice, ce qui suppose une approche thérapeutique à deux niveaux : traditionnel et moderne. La hiérarchie et les repères sociaux modifient les rapports humains et modulent les notions de volontariat ou de bénéfice de la recherche. En outre, la méthode scientifique qui fonde l'essai clinique résulte d'un processus historique qui n'est pas partagé par toutes les cultures. À cet égard, considérer que l'Africain découvre la recherche et la science avec l'arrivée du colonisateur arabe ou occidental est un raccourci simpliste et une imposture historique : non seulement la logique de la méthode expérimentale n'est pas immédiate, mais elle peut se heurter à un autre paradigme élaboré par la société où l'on entreprend l'essai clinique, ce qui en modifie la perception *a priori*.

Enfin, le contexte éducatif et social peut entraîner des équivoques ou des erreurs graves lors de la conduite des essais (sens de lecture, taille, volume, perspective, dénombrement, couleurs, circulation de rumeurs, état civil, absence d'adressage, etc.).

Le médicament est un produit de consommation qui répond à des règles administratives, légales et commerciales particulières. Il est l'aboutissement d'un ensemble de procédures qui visent à valider son utilisation dans la société et à lui conférer une légitimité perçue différemment par le fabricant, le prescripteur, le patient et l'autorité publique.

L'étape formelle qui consacre la molécule et lui donne le statut de médicament est l'essai clinique, ce qui en fait une étape décisive de la politique du médicament. Face aux pressions des industries pharmaceutiques et en raison de la pauvreté des pays en

développement, les règles de l'essai clinique doivent être définies en fonction du contexte propre à ces pays, en particulier africains.

Enfin, l'essai clinique fait référence à une méthodologie scientifique et à un contexte éthique qui résultent d'une dialectique historique et sociale propre. À ce titre, il est difficilement transposable dans un contexte culturel différent. Il apparaît donc nécessaire, avant de décrire le cadre et les principes de l'essai clinique, d'en rappeler le développement historique.